



# Leczenie przeciwkrzepliwe u chorych dializowanych z migotaniem przedsionków

## Anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis

### ABSTRACT

Atrial fibrillation and prevalence rate of thromboembolic and hemorrhagic event in the dialysis population is the frequent and important clinical problem. Atrial fibrillation is estimated to have affected from 3.5% to 27%, mean 11.7% dialysis patients. In the general population warfarin is effective in stroke prevention and the risk of hemorrhagic complications often does not surpass the

benefits of anticoagulation treatment. Hemodialysis patients are vitamin K depleted and have higher baseline risk of bleeding complications. The article refers to the problem of the principles of anticoagulation treatment of dialysis population, whether the same guidelines as in the general population should apply.

Forum Nefrologiczne 2015, vol 8, no 1, 8–13

**Key words:** atrial fibrillation, dialysis, chronic kidney disease, stroke, hemorrhage, warfarin

### WSTĘP

Migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) i przewlekła choroba nerek (PChN), szczególnie w jej zaawansowanym stadium, zwiększają ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia oraz powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym niedokrwiennej udaru mózgu. Jednakże ryzyko oraz efekty leczenia przeciwkrzepliwego były jak dotychczas tematem niewielu badań.

### WSKAZANIA DO LECZENIA PRZECIWKRZEPLIWEGO

Wskazania dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego w klasie I obejmują oprócz AF o zwiększonym ryzyku zakrzepowo-zatorowym również występowanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, obecność mechanicznej protezy zastawkowej serca, zespołu antyfosfolipidowego oraz zwężenia zastawki mitralnej z zachowanym rytmem zatokowym.

Migotanie przedsionków stanowi jeden z najważniejszych czynników ryzyka udaru niedokrwiennej mózgu. Częstość występowania migotania przedsionków w ogólnej populacji wzrasta od 0,5% u osób poniżej 50 roku życia do 15% u pacjentów powyżej 80. roku życia. U chorych z PChN ryzyko wystąpienia AF jest jeszcze wyższe. U pacjentów w 5. stadium PChN, hemodializowanych częstość AF wynosi 3,5–27% (średnio 11,7%) [1]. Zapadalność na AF wynosi rocznie wśród dializowanych w Stanach Zjednoczonych w zależności od wieku od 2,5% (< 45. rż.) do 23% (> 80. rż.) [2]. U pacjentów z AF i PChN, wymagających hemodializ, występuje znacznie większe ryzyko nowego udaru mózgu. Migotanie przedsionków stanowi szczególnie istotny problem u chorych wymagających leczenia nerkozastępczego, gdyż populacja osób po 60. roku życia stanowi 30% dializowanych w Polsce chorych ze schyłkową niewydolnością nerek [3].

►► U pacjentów w 5. stadium PChN, hemodializowanych częstość AF wynosi 3,5–27% (średnio 11,7%)◀◀

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.

Tomasz Pasierski

Oddział Kardiologii i Chorób

Wewnętrznych

Międzyleski Szpital Specjalistyczny

w Warszawie

e-mail: tpasierski@mssw.pl

e-mail: jzalewska@me.com

## SKALE RYZYKA ZAKRZEPOWO-ZATOROWEGO W MIGOTANIU PRZEDSIONKÓW

Wiele obserwacji wskazuje na to, że PChN, a szczególnie jej zaawansowane formy, zwiększają niezależnie ryzyko zakrzepowo-zatorowe u chorych z AF [4]. W metaanalizie obejmującej chorych z AF wykazano, że obecność PChN wiązała się z częstszym występowaniem powikłań zakrzepowo-zatorowych [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 1,46; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 1,26–1,76;  $p = 0,0001$ ]. Wszystkie badania poddane metaanalizie wskazywały na związek PChN ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym u chorych z AF. W duńskim rejestrze chorych dializowanych wykazano, że powikłania zakrzepowo-zatorowe były częstsze u chorych z AF (HR 1,83; 95% CI 1,56–2,14;  $p = 0,00001$ ) [5].

W celu oszacowania ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych najczęściej stosuje się zalecaną przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) i Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) skalę CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (tab. 1). Zwraca uwagę fakt nieuwzględnienia w tej skali uszkodzenia nerek. Na podstawie danych z badania ROCKET-AF podjęto próbę uzupełnienia skali CHADS<sub>2</sub> o funkcję nerek — R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> score (tab. 2). Skala ta uwzględniała dodatkowe 2 pkt za wartość przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) poniżej 60 ml/min. Według skali R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> prawie 20% pacjentów było reklasyfikowanych do grupy odpowiedniego ryzyka. Z kolei Roldan i wsp. obserwowali małą grupę chorych z niezastawkowym AF, przyjmujących przez okres dłuższy niż 6 miesięcy leczenie przeciwkrzepliwe. Gdy do skali CHADS<sub>2</sub> i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc dodano jako kryterium wartość szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) (1 pkt: eGFR 30–59 ml/min, 2 pkt: eGFR < 30 ml/min), nie wykazano lepszej klasyfikacji ryzyka zakrzepowo-zatorowego. Również Banerjee i wsp. wykazali, że dodanie do skali CHADS<sub>2</sub> lub CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc kryteriów uszkodzenia funkcji nerek i/lub eGFR nie poprawia oceny ryzyka udaru niedokrwinnego mózgu czy zatorowości obwodowej.

Inna skala opierająca się na danych z badania ATRIA w pewnym stopniu uwzględnia chorobę nerek. Zawiera ona bowiem 8 zmien-nych (tab. 3), w tym proteinurię i eGFR poniżej 45 ml/min lub schyłkową PChN.

## RYZIKO POWIKŁAŃ KRWOTOCZNYCH

Pacjenci dializowani mają wyjściowo wyższe ryzyko powikłań krwotocznych. Wpływają na to liczne procesy, między innymi defekt agregacji i adhezji płytek krwi prowadzący do upośledzenia agregacji płytek krwi.

Na podstawie *Euro Heart Survey* opracowano skalę powikłań krwotocznych w populacji ogólnej chorych leczonych przeciwkrzepliwie — HAS-BLED (tab. 4). Skala ta uwzględnia jedynie 1 pkt za nieprawidłową funkcję nerek bądź nieprawidłową funkcję wątroby. Wynik powyżej 3 punktów świadczy o umiarkowanym ryzyku powikłań krwotocznych (4–9%/rok), natomiast wyższy niż 4 pkt — o dużym ryzyku (> 12%/rok).

W wielu badaniach wskazuje się na powszechny niedobór witaminy K u chorych dializowanych jako na czynnik wpływający na

►►Wszystkie badania poddane metaanalizie wskazywały na związek PChN ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym u chorych z AF◀◀

Tabela 1. Skala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (na podstawie [6])

Skala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	
Czynniki	Punkty
Zastoinowa niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory	1
Nadciśnienie tętnicze	1
Wiek ≥ 75 lat	2
Cukrzyca	1
Udar mózgu/TIA/incydent zakrzepowo-zatorowy	2
Choroba naczyniowa	1
Wiek 65–74 lat	1
Płeć żeńska	1
<b>Maksymalny wynik</b>	<b>9</b>

Skala pozwala określić strategię dotyczącą leczenia przeciwkrzepliowego na podstawie czynników ryzyka. Maksymalna liczba punktów wynosi 9 (za wiek można przyznać 0, 1 lub 2 pkt): C (*congestive heart failure*) — zastoinowa niewydolność serca/umiarkowane lub duże upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory z EF < 40%; H (*hypertension*) — nadciśnienie tętnicze; A (*age*) — wiek ≥ 75 (2 pkt); D (*diabetes*) — cukrzyca; S (*stroke*) — udar mózgu (2 pkt); V (*vascular disease*) — choroba naczyniowa definiowana jako przebyte zawały serca, miażdżycza naczyń obwodowych, blaszka miażdżycowa w aortalii; A (*age*) — wiek 65–74; S (*sex category*) — płeć TIA (*transient ischaemic attack*) — przemijający atak niedokrwienności

Tabela 2. Skala R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> (na podstawie [7])

Skala R <sub>2</sub> CHADS <sub>2</sub>	
Czynniki	Punkty
Niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory	1
Nadciśnienie tętnicze	1
Wiek > 75 lat	1
Cukrzyca	1
Udar mózgu/TIA/incydent zakrzepowo-zatorowy	2
Klirens kreatyniny < 60 ml/min	2

System punktowy oceny czynników ryzyka: R (*renal failure*) — uszkodzenie nerek (2 pkt); C (*congestive heart failure*) — zastoinowa niewydolność serca; H (*hypertension*) — nadciśnienie tętnicze; A (*age*) — wiek ≥ 75 (2 pkt); D (*diabetes*) — cukrzyca; S (*stroke*) — udar mózgu (2 pkt). Maksymalna liczba punktów, którą można przyznać to 8 TIA (*transient ischaemic attack*) — przemijający atak niedokrwienności

**Tabela 3.** Skala Atria (na podstawie [8])

Nowa skala ATRIA		
Czynniki ryzyka	Punkty przed udarem mózgu	Punkty po przebytym udarze mózgu
Wiek		
> 85 lat	6	9
75–84 lat	5	7
74–65 lat	3	7
< 65 lat	0	8
Płeć żeńska	1	1
Cukrzyca	1	1
Niewydolność serca	1	1
Nadciśnienie tętnicze	1	1
Proteinuria	1	1
eGFR < 45 ml/min lub schyłkowa niewydolność nerek	1	1

Skala oceny ryzyka wystąpienia udaru mózgu u osób z migotaniem przedsionków. Maksymalna liczba punktów w grupie chorych bez przebytego udaru mózgu to 12 pkt (za wiek można przyznać odpowiednio 6, 5, 3, 0 pkt), po przebytym udarze mózgu to 15 pkt (za wiek można przyznać odpowiednio 9, 7, 7, 8 pkt). Punkcja: 0–5 pkt: ryzyko roczne wystąpienia udaru mózgu < 1%; > 7 pkt: ryzyko roczne wystąpienia udaru mózgu > 2%  
eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego

**Tabela 4.** Skala ryzyka krwawienia HAS-BLED (na podstawie [6])

Litera	Czynnik ryzyka	Punkty
<b>H</b> ( <i>hypertension</i> )	Nadciśnienie tętnicze	1
<b>A</b> ( <i>abnormal renal/liver function</i> )	Nieprawidłowa funkcja nerek i/lub wątroby (po 1 pkt)	1 lub 2
<b>S</b> ( <i>stroke</i> )	Udar mózgu	1
<b>B</b> ( <i>bleeding history or predisposition</i> )	Krwawienie	1
<b>L</b> ( <i>labile INR</i> )	Zmienne wartości INR	1
<b>E</b> ( <i>elderly</i> )	Podeszły wiek (> 65. rż.)	1
<b>D</b> ( <i>drugs/alcohol concomitantly</i> )	Stosowanie leków lub spożywanie alkoholu (po 1 pkt)	1 lub 2

Maksymalny wynik = 9 pkt. Za A (nieprawidłowa funkcja nerek i/lub wątroby można przyznać 0, 1 lub 2 pkt, za D (leki/alkohol) można przyznać 0, 1 lub 2 pkt

H — nadciśnienie tętnicze definiuje się jako skurczową wartość ciśnienia > 160 mm Hg; A — nieprawidłową funkcję nerek definiuje się jako długotrwałą dializoterapię lub stan po przeszczepieniu nerki lub stężenie kreatyniny w osoczu  $\geq 200$  mmol/l. Nieprawidłową funkcję wątroby definiuje się jako przewlekłą chorobę wątroby (m.in. marskość) lub potwierdzone biochemicznie istotne uszkodzenie wątroby (m.in. stężenie bilirubiny > 2-krotnie przekraczające normę, wraz ze stężeniem aminotransferazy asparaginowej i/lub aminotransferazy alaninowej i/lub fosfatazy zasadowej 3-krotnie przekraczających normę itp.); B — krwawienie definiuje się jako przebyte krwawienia w wywiadzie i/lub skłonności do krwawień (np. skaza krwotoczna, niedokrwistość); L — labilne wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany) — definiuje się jako niestabilne i/lub wysokie wartości INR lub tendencję do nieterapeutycznej wartości INR (np. < 60% czasu leczenia); D — leki/alkohol odnoszą się do jednoczesnego stosowania leków, np. przeciwplatek, niesteroidowych leków przeciwzapalnych i nadużywania alkoholu

►►Kalcyfikacja naczyń występuje u 60–80% hemodializowanych pacjentów i wiąże się z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym◀◀

zwiększenie powikłań krwotocznych. Cranenburg i wsp. analizowali jej stężenie w surowicy oraz stężenie białek zależnych od witaminy K (m.in. MGP, OC, protrombiny) u pacjentów hemodializowanych. Zauważono, że w badanej populacji spożycie witaminy K jest mniejsze niż w populacji kontrolnej, którą stanowiły osoby zdrowe. Na jej zmniejszoną biodostępność u dializowanych może wpływać zmieniona flora jelitowa, potencjalne źródło tej witaminy w organizmie. Jest ona niezbędna w procesie

gamma karboksylacji czynników krzepnięcia II, VII, IX i X oraz białek Gla obejmujących między innymi białko macierzy Gla28 (MGP) i osteokalcynę (OC). Jej niedobór sprawia, że wzrasta stężenie niekarboksylowanych czynników układu krzepnięcia w surowicy, analogicznie jak w wyniku stosowania antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) [9].

Białko MGP syntetyzowane w komórkach naczyń mięśni gładkich jest silnym fizjologicznym inhibitorem kalcyfikacji naczyń, a niedobór jego aktywnej formy może prowadzić do progresji kalcyfikacji tętnic. Kalcyfikacja naczyń występuje u 60–80% hemodializowanych pacjentów i wiąże się z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

## LECZENIE ANTAGONISTAMI WITAMINY K W SCHYŁKOWEJ PChN

Przewlekła choroba nerek stanowi niezależny czynnik ryzyka powikłań krwotocznych, dlatego też stosowanie VKA u chorych ze schyłkową PChN może zwiększać ryzyko krwawienia. Ponadto chorzy ci wymagają w czasie dializ heparyny, co również zwiększa ryzyko krwawień. Korzystnym zjawiskiem jest fakt, że VKA nie są metabolizowani przez nerki i nie wymagają modyfikacji dawki wraz z obniżeniem GFR.

W obserwacyjnym, retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w Kanadzie w grupie chorych z AF poddawanych hemodializom analizowano ryzyko wystąpienia udaru mózgu oraz krwawienia podczas terapii warfaryną [9]. Badanie objęło 1626 osób leczonych nerkozaściepczo oraz 204 210 niewymagających takiego leczenia. W grupie chorych dializowanych wyższe były punktacje w skalach CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$ –72% vs. 55% oraz HAS-BLED  $\geq 3$ –85% vs. 25% w porównaniu z pacjentami niewymagającymi dializoterapii. W tej grupie chorych rzadziej jednak wprowadzano do leczenia warfarynę (46% vs. 51%). Nie obserwowano redukcji częstości występowania udaru mózgu w populacji dializowanej otrzymującej warfarynę w porównaniu z chorymi nieleczonymi przeciwzakrzepowo (HR 1,14; 95% CI 0,78–1,67), jednakże u osób niewymagających dializoterapii otrzymujących warfarynę obserwowano 13-procentową redukcję ryzyka wystąpienia udaru mózgu (HR 0,87; 95% CI 0,85–0,90). W podgrupie chorych dializowanych leczonych warfaryną odnotowano większą częstość występowania incydentów krwotocznych w porównaniu z osobami niestosującymi leczenia

przeciwniętliwego (10,88 vs. 7,31/100/rok,  $p < 0,001$ ). Podobną zależność wykazano w populacji niewymagającej leczenia nerkoza-  
stępczego.

Wyniki tego badania wskazują na to, że u chorych hemodializowanych z AF stosowa-  
nie warfaryny nie zmniejsza ryzyka wystąpie-  
nia udaru mózgu, lecz wiąże się ze wzrostem  
ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych  
o 44%. Dlatego też w tym przypadku bilans  
korzyści–ryzyko nie przemawia za rutynowym  
stosowaniem warfaryny w celu redukcji czę-  
stości występowania udaru mózgu u chorych he-  
modializowanych.

Z kolei w badaniu Olesena i wsp. [11]  
obejmującym analizę duńskiego rejestru cho-  
rych z PChN i porównującym grupę badaną  
z populacją bez chorób nerek, wykazano że,  
badana grupa chorych ma wyższe ryzyko po-  
wikłań zakrzepowo-zatorowych, krwotocznych  
i wystąpienia zawału serca. Stosowanie warfa-  
ryny wiązało się z redukcją ryzyka wystąpienia  
udar mózgu oraz powikłań systemowych za-  
krzepowo-zatorowych u wszystkich badanych,  
również chorych leczonych nerkozastępczo,  
natomiast u chorych w przedschyłkowym sta-  
dium PChN wykazano tylko nieistotne staty-  
stycznie obniżenie ryzyka powikłań zakrze-  
powo-zatorowych. Ryzyko to było większe  
u pacjentów z PChN (leczonych i nieleczonych  
hemodializami) w porównaniu z osobami  
zdrowymi, a szczególnie gdy stosowano warfa-  
rynę (HR 1,33; 95%CI 1,16–1,53;  $p < 0,001$ ).  
Dodanie do terapii kwasu acetylosalicylowe-  
go (ASA, *acetylsalicylic acid*) potęgowało ten  
efekt. Pośród chorych w przedschyłkowym  
stadium PChN ryzyko powikłań krwotocz-  
nych wzrastało wraz ze zwiększaniem dawki  
diuretyku pętłowego. Ryzyko było największe  
pośród chorych z kłębuszkowym zapaleniem  
nerek, a najmniejsze u chorych z nefropatią  
cewkowo-śródmiąższową.

Brak korzyści w redukcji udarów mózgu  
podczas stosowania warfaryny u chorych HD  
wykazano również w obserwacyjnym, wielo-  
ośrodkowym badaniu *Dialysis Outcomes and  
Practice Patterns Study* (DOPPS) [12]. Objęło  
ono 3245 chorych leczonych hemodializami  
z AF. W badaniu, oprócz warfaryny, stosowano  
również ASA lub leki przeciwpłytkowe (APA,  
*antiplatelet agents*). Rozpowszechnienie stoso-  
wania tych leków było różne w zależności od  
kraju, w którym prowadzono badanie — war-  
faryna: 0,3–18%, ASA: 8–36%, APA: 3–25%,  
również częstość powikłań krwotocznych  
wykazywała dużą zmienność: 0,05–0,22/rok.

W badanej populacji stosowanie warfaryny  
wiązało się z większym ryzykiem udaru mó-  
zgu, szczególnie u osób powyżej 75. roku życia  
(HR 2,17; 95% CI 1,04–4,53;  $p = 0,04$ ). W tej  
analizie nie wyszczególniano typu udaru mó-  
zgu. Ponadto wywiad krwawienia z przewodu  
pokarmowego zwiększał ryzyko wystąpienia  
ponownego incydentu krwotocznego w każdej  
podgrupie chorych (0,2 incydentu/rok) i prze-  
wyższał nawet 2-krotnie ryzyko wystąpienia  
udar mózgu nawet u chorych z wysokim ryzy-  
kiem ocenianym na podstawie skali CHADS<sub>2</sub>.

We wspomnianej metaanalizie stosowa-  
nie warfaryny u chorych z PChN w porów-  
naniu z brakiem takiego leczenia wiązało się  
ze znaczącą redukcją częstości incydentów  
zakrzepowo-zatorowych (HR 0,39; 95% CI  
0,18–0,86;  $p < 0,0001$ ).

Bilans ryzyka i korzyści płynących ze stoso-  
wania leczenia VKA u chorych hemodializo-  
wanych nie jest wciąż ustalony, a praktyka ich  
stosowania jest na świecie wyjątkowo zróżnico-  
wana. Znalazło to wyraz w wytycznych.

### **WYTYCZNE DOTYCZĄCE LECZENIA PRZECIWKRZEPŁIWEGO U CHORYCH DIALIZOWANYCH Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW**

Zgodnie z zaleceniami *National Kidney  
Foundation* (NKF) i wytycznymi *Kidney Di-  
sease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI)  
z 2011 roku, dotyczącymi prewencji udaru mó-  
zgu u chorych z AF z PChN w stadium 5., nie  
zaleca się w prewencji pierwotnej udaru mózgu  
rutynowego stosowania doustnych antykoagu-  
lantów. Podobnie rekomendacje znajdują się  
w wytycznych ESC.

Obecnie oprócz warfaryny dostępne są  
również doustne lekami przeciwniętliwe  
— bezpośrednie inhibitory czynników krzep-  
nięcia, do których należą bezpośrednie inhi-  
bitory trombiny (dabigatran) oraz inhibitory  
czynnika Xa (rywaroksaban, apiksaban, edok-  
saban) [13]. Dabigatran wydala się przez  
nerki w 80%, rywaroksaban w 35%, apiksaban  
w 27%, a edoksaban w 50%. Skuteczność tych  
leków w porównaniu z warfaryną oceniano  
w prospektywnych, randomizowanych, wielo-  
ośrodkowych badaniach klinicznych, takich jak  
RE-LY (dabigatran), ARISTOTLE i AVER-  
ROES (apiksaban), Rocket-AF (rywaroksaba-  
ban) oraz ENGAGE-AF (edoksaban).

W badaniu ROCKET-AF wykazano,  
że rywaroksaban nie był gorszy od warfaryny  
w odniesieniu do pierwotnego punktu końco-

▶▶Zgodnie  
z zaleceniami  
*National Kidney  
Foundation* (NKF)  
i wytycznymi *Kidney  
Disease Outcomes  
Quality Initiative*  
(KDOQI) z 2011 roku,  
dotyczącymi  
prewencji udaru  
mózgu u chorych  
z AF z PChN  
w stadium 5.,  
nie zaleca się  
w prewencji  
pierwotnej udaru  
mózgu rutynowego  
stosowania  
doustnych  
antykoagulantów ◀◀



►►Z uwagi na brak wystarczających danych klinicznych do stosowania NOAC u chorych ze schyłkową PChN, hemodializowanych lub z ciężką PChN (eGFR < 25–30 ml/min) ESC nie zaleca jednak stosowania tych leków w tej populacji chorych◀◀

►►Alternatywą do długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego w tej grupie chorych jest dostępna w Polsce przezskórna embolizacja uszka lewego przedsionka◀◀

►►Okazało się bowiem, iż u chorych dializowanych z AF stosowanie warfaryny nie zawsze redukuje ryzyko wystąpienia udaru mózgu, lecz często wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych◀◀

wego, jakim był udar lub zator obwodowy. Ponadto odnotowano istotną redukcję krwawień zakończonych zgonem, przy jednoczesnym wzroście krwawień z przewodu pokarmowego i krwawień wymagających transfuzji.

Do badania ARISTOTLE (apiksaban vs. warfaryna) zrandomizowano 18 201 chorych z niezastawkowym AF. Po średnim okresie obserwacji wynoszącym 1,8 roku wykazano, że terapia apiksabanem wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia udaru mózgu lub zatorowości obwodowej o 21%. Stosowanie apiksabanu wiązało się również z redukcją ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych o 31% i z redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny o 11%. Nie odnotowano różnic w częstości krwawień z przewodu pokarmowego w obu analizowanych grupach.

W badaniu RE-LY dowiedziono, że stosowanie dabigatranu w dawce 110 mg i 150 mg 2 razy na dobę w porównaniu z warfaryną wiązało się z podobnym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu i zatoru systemowego oraz w przypadku dawki 110 mg 2 razy dziennie ze zmniejszonym ryzykiem występowania powikłań krwotocznych, a w przy stosowaniu dawki 150 mg 2 razy dziennie z podobnym ryzykiem powikłań krwotocznych. Wyniki metaanalizy Harela i wsp. wykazały, że w grupie chorych z klirensiem kreatyniny 30–50 ml/min i AF nowe doustne leki przeciwkrzepliwie (NOAC, *novel oral anticoagulants*) nieznacznie redukowały ryzyko udaru i zatoru obwodowego w porównaniu z VKA [4 badania, n = 9693; ryzyko względne (RR, *relative risk*) 0,64; 95% CI 0,39–1,04] ryzyko krwawienia we wszystkich badaniach, w których porównano obie terapie nie różniło się (8 badań, n = 10,616; RR 0,89; 95% CI, 0,68–1,16) [14].

Jednak mimo obiecujących danych płynących między innymi z wymienionych badań, nie można tych wyników odnieść do chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, gdyż jednym z kryteriów wykluczających chorych z omawianych badań było eGFR poniżej 30 ml/min. Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zaaprobowала stosowanie małej dawki dabigatranu (75 mg 2 razy na dobę) u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek z klirensiem kreatyniny w granicach 15–30 ml/minutę na podstawie symulacji farmakokinetyki. Natomiast ESC nie rekomenduje stosowania

NOAC u chorych z eGFR poniżej 30 ml/minutę w przypadku dabigatranu oraz eGFR poniżej 15 ml/minutę w przypadku apiksabanu i rywaroksabanu [10]. Dabigatran u pacjentów z eGFR w granicach 49–30 ml/minutę i z wysokim ryzykiem krwawienia wymaga redukcji dawki do 110 mg 2 razy na dobę. Apiksaban podaje się 2 razy po 2,5 mg na dobę, gdy wartość eGFR wynosi 15–29 ml/minutę, stężenie kreatyniny przekracza 1,5 mg/dl, chory ma więcej niż 80 lat lub jego masa ciała jest mniejsza niż 60 kg. Natomiast rywaroksaban wymaga modyfikacji dawki do 15 mg na dobę w przypadku eGFR w granicach 15–49 ml/minutę.

Z uwagi na brak wystarczających danych klinicznych do stosowania NOAC u chorych ze schyłkową PChN, hemodializowanych lub z ciężką PChN (eGFR < 25–30 ml/min) ESC nie zaleca jednak stosowania tych leków w tej populacji chorych. Można jednak domniemywać, że na podstawie prowadzonych badań zostaną zaproponowane bezpieczne i skuteczne schematy dawkowania NOAC w PChN, w tym u chorych leczonych nerkozastępczo.

Alternatywą do długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego w tej grupie chorych jest dostępna w Polsce przezskórna embolizacja uszka lewego przedsionka [15]. Postępowanie takie powinno się rozważyć zwłaszcza u chorych, którzy już doświadczyli krwawienia w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego.

## PODSUMOWANIE

Doustne leki przeciwzakrzepowe stanowią standard w prewencji zakrzepowo-zatorowej w AF, jednak wyniki badań dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tego leczenia u chorych dializowanych są skąpe i często sprzeczne. Częstość poważnych powikłań krwotocznych wzrasta wraz z pogorszeniem funkcji nerek u chorych VKA lub też innymi lekami przeciwzakrzepowymi niezależnie od drogi eliminacji leku.

Okazało się bowiem, iż u chorych dializowanych z AF stosowanie warfaryny nie zawsze redukuje ryzyko wystąpienia udaru mózgu, lecz często wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych. Dlatego też nie zaleca się rutynowego stosowania warfaryny w tej populacji chorych w prewencji udaru mózgu, wskazane jest indywidualne oszacowanie bilansu korzyści–ryzyko przed włączeniem terapii przeciwkrzepliwiej.

## STRESZCZENIE

Migotanie przedsionków oraz częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych w populacji pacjentów dializowanych stanowi istotny problem kliniczny. U pacjentów hemodializowanych częstość AF ocenia się na 3,5–27% (średnio 11,7%). W populacji ogólnej stosowanie warfaryny jest skuteczne w profilaktyce udaru niedokrwiennego, a ryzyko powikłań krwotocznych często nie przewyższa korzyści pły-

nących z leczenia antagonistami witaminy K (VKA). Natomiast u pacjentów dializowanych występuje wyjściowo wyższe ryzyko powikłań krwotocznych. Artykuł stanowi próbę odpowiedzi na pytanie, czy zasady leczenia przeciwkrzepliwego w populacji chorych hemodializowanych powinny być takie same jak w populacji ogólnej.

**Forum Nefrologiczne 2015, tom 8, nr 1, 8–13**

**Słowa kluczowe:** migotanie przedsionków, hemodializa, przewlekła choroba nerek, udar mózgu, krwawienie, warfaryna

## Piśmiennictwo

1. Zimmerman D., Sood M.M., Rigatto C., Holden R.M., Hiremath S., Clase C.M. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 3816–3822.
2. Winkelmayer W., Patrick A., Liu J. i wsp., The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 349–357.
3. Rutkowski B., Puka J., Kokot F. Dialysis therapy in Poland. *Dialysis Times* 2002; 9: 1–2.
4. Providência R., Marijon E., Boveda S. i wsp. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2014; 114: 646e–653e.
5. Olesen J., Lip G., Kamper A. i wsp. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *New Engl. J. Med.* 2012; 367: 625–635.
6. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H. i wsp. Wytyczne dotyczące postępowania u chorych z migotaniem przedsionków. *Kardiologia Polska* 2010; 68 (supl. VII): 487–566.
7. Piccini J.P., Stevens S.R., Chang Y. i wsp. Renal Dysfunction as a Predictor of Stroke and Systemic Embolism in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Validation of the R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> Index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) Study Cohortswg. *Circulation* 2013; 127: 224–232.
8. Singer D.E., Chang Y., Borowsky L.H. i wsp. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: The ATRIA Study Stroke Risk Score. *J. Am. Heart Assoc.* 2013; 2: e000250. doi:10.1161/JAHA.113.000250.
9. Cranenburg E., Schurgers L., Uiterwijk H. i wsp. Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients. *Kidney International* 2012; 82, 605–610.
10. Shah M., Tsadok M., Jackevicius C. i wsp. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014; 129: 1196–1203.
11. Olesen J., Lip G., Kamper A.-L. i wsp. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *New Engl. J. Med.* 2012; 367: 625–635.
12. Sood M., Larkina M., Thumma I. i wsp. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. *Kidney International* 2013; 84: 600–608.
13. Heidbuche H., Verhamme P., Alings M. i wsp. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625–651.
14. Harel Z., Sholzberg M., Shah P.S. i wsp. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25: 431–442.
15. Holmes D.R., Kar S., Price M.J. i wsp. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy. *JACC* 2014; 64: 1–12.